Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Quantitativer Vergleich der pharmakologischen Wirkung einiger Agonisten an der glatten Muskulatur und ihr Verhalten gegenüber spezifischen und unspezifischen Antagonisten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Friedrich Wirsing
von Würzburg

Basel, 1949

Buchdruckerei
Hans Bühler AG
Prattein

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der C I B A Aktiengesellschaft, Basel

Quantitativer Vergleich der pharmakologischen Wirkung einiger Agonisten an der glatten Muskulatur und ihr Verhalten gegenüber spezifischen und unspezifischen Antagonisten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Friedrich Wirsing
von Würzburg

Basel, 1949

Buchdruckerei
Hans Bühler AG
Prattein

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. Rolf Meier
am 16. Juli 1949

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung
von Professor Dr. Rolf Meier

Inhaltsübersicht

Methode

Versuchsresultate

1. Quantitativer Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen von Adrenalin, Otrivin, Histamin und Acetylcholin
2. Quantitativer Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen spezifischer und unspezifischer antagonistischer Reaktionen

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen der Konzentration pharmakologischer Substanzen und ihrer Massenwirkung wurden erstmals von Clark und Gaddum umfassend dargestellt. Clark konnte zeigen, dass der Formcharakter einer Dosiswirkungskurve abhängig sein kann von der chemischen Struktur des pharmakologischen Agens, welches mit dem Zellsubstrat zur Reaktion kommt. Auf diesen grundlegenden Arbeiten fussend, lag es nahe, umgekehrt aus der Konformität von Dosiswirkungskurven chemisch verschiedener Substanzen auf die Gleichartigkeit in ihrem Wirkungscharakter und in ihrem Angriffsmechanismus zu schliessen. Zur Abklärung dieses Fragenkomplexes erschienen zahlreiche Arbeiten, welche durch indirekte Verfahren die verschiedenen Wirkungsmechanismen hypothetisch charakterisierten. Meier hat in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass es von grosser Wichtigkeit sei, noch andere Methoden zur genaueren Untersuchung dieser Frage heranzuziehen, so z. B. den Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen verschiedener Wirksysteme, ferner die Hemmbarkeit der Wirkungen verschiedener Substanzen durch antagonistisch wirksame Stoffe, und dass hier besonders ein Vergleich des Verhaltens spezifisch und unspezifisch wirksamer Substanzen notwendig sei, damit tatsächlich das in einer Versuchsserie gefundene quantitative Verhalten mit der spezifischen Wirkung der Stoffe in direkten Zusammenhang gebracht werden kann. Besonders wichtig ist ausserdem, dass verschiedene Wirkungstypen am gleichen Substrat in gleicher Weise untersucht und zur Beurteilung verwandt werden. Hierfür sind nur bestimmte Untersuchungsobjekte geeignet.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob hinsichtlich des Reaktionsverhaltens von verschiedenen Stoffen, die eine verschiedengradig spezifische Wirkung besitzen, Unterschiede in ihrer Dosiswirkungsbeziehung, welche die Annahme von gleichartigen oder von einander sich unterscheidenden Wirkungsmechanismen am Angriffsort dieser Substanzen rechtfertigen, sich feststellen lassen und inwieweit die Differenzierung des verschiedenen Spezifitätsgrades hierbei zum Ausdruck kommt.

Für die Untersuchungen werden drei verschiedene Wirksysteme verwendet: Die Agonisten Adrenalin, Acetylcholin und Histamin. Es werden die Dosiswirkungsbeziehungen dieser Wirkstoffe, ergänzt durch das Imidazolinderivat Otrivin, untersucht. Ferner werden zu jeder dieser erregenden Substanzen die antagonistischen Wirkungen solcher Mittel quantitativ untersucht, die gegenüber der primären Erregung zum Teil eine hohe, zum Teil eine geringe Spezifität besitzen — d. h. ihre spezifischen und unspezifischen Antagonisten, und zwar Vertreter aus der Reihe der Imidazoline, unter ihnen Antistin als Antihistaminikum (Meier und Bucher), Priscol (Meier und Müller, Müller) und das Versuchspräparat 7337/n (Meier, Meier und Mitarbeiter, Vest) als sympathicolytisch wirksame Stoffe. Weiterhin wird Atropin als spezifischer Antagonist zu Acetylcholin herangezogen. Die Untersuchungen werden an einem glattmuskeligen Organ, der isolierten Samenblase des Meerschweinchens, durchgeführt, nach dem von Rothlin ausgearbeiteten und später von Brugger weiter ausgebauten Verfahren, welches sich für derartige Versuche bewährt hat.

Methode

Die Technik der angewandten Methode war im wesentlichen die gleiche, wie sie von Rothlin und Brugger angegeben wurde. Als Testorgane dienten die Samenblasen geschlechtsreifer Meerschweinchen im Gewicht von 450—700 g. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, die Samenblasen herauspräpariert und in ihrem proximalen Teil sorgfältig von einander gelöst. Von dem dickeren Ende einer jeden Blase wurden ca. 3—4 cm für den Versuch abgeschnitten, in die 50 ccm fassenden Kuvetten eines Thermostaten gebracht und dort vor Versuchsbeginn bei 38° C und Sauerstoff-Durchperlung eine halbe Stunde belassen. Als Nährflüssigkeit diente die Locke-Lösung (8,6 g NaCl, 0,36 g KCl, 0,24 g $CaCl_2$, 0,7 g $NaHCO_3$, 1 g Glukose, 1000 cc Aqua dest.).

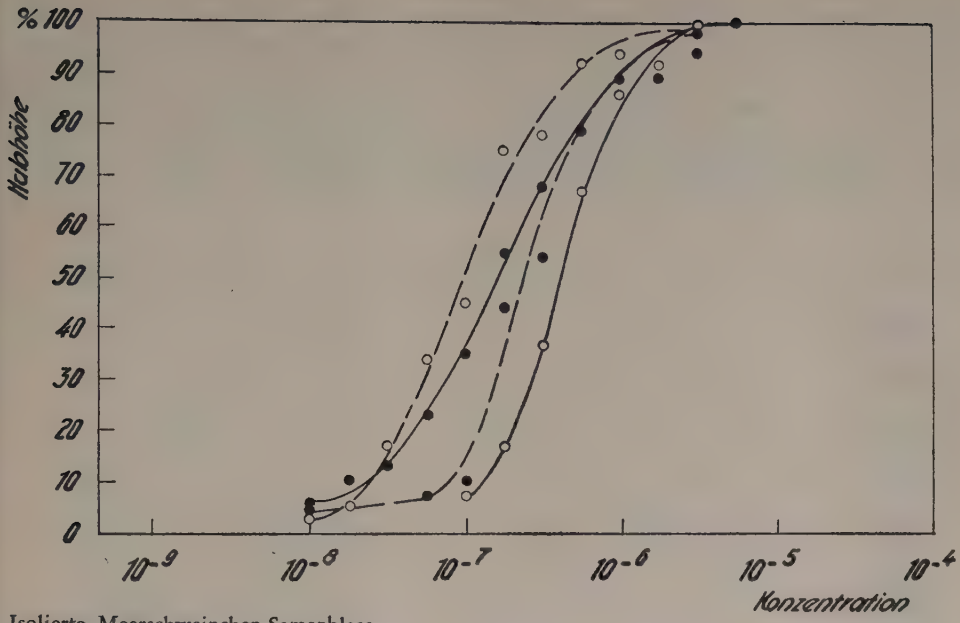
Die Einwirkungsdauer einer wirksamen Dosis betrug stets 2 Minuten. Danach folgte Auswaschung. Ein neuer Reiz wurde erst nach einer Pause von 15 Minuten gesetzt, wobei während dieser Zeit das Substrat seine Ausgangslage und seinen Grundtonus wieder zurückgewinnen soll. Bei der Bestimmung der antagonistischen Wirkungen wurde das Pharmakon stets 2 Minuten vor dem Agonisten zugegeben, wobei die Konzentration des Agonisten gleich blieb, während die Konzentration des antagonistisch wirkenden Stoffes variiert wurde.

Versuchsresultate

1. *Quantitativer Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen von Adrenalin, Otrivin, Histamin und Acetylcholin.*

Nach den beschriebenen Versuchsbedingungen wurde in steigenden Konzentrationen von Adrenalin diejenige Dosis ermittelt, welche beim Testorgan gerade den Schwellenwert überstieg und von ihm durch eine messbare Kontraktion beantwortet wurde. Für Adrenalin lag diese Schwellendosis bei einer Konzentration von 10^{-7}. Im Vergleich zu Adrenalin war Otrivin, ein Sympathikomimetikum aus der Imidazolinreihe, 10 mal stärker wirksam. Es ist dies ein weiteres Beispiel dafür, dass ein Imidazolinderivat zum sympathischen Substrat eine höhere Affinität besitzen kann als Adrenalin (Pellmont und Meier). Die Schwellendosis für Histamin lag bei einer Konzentration von 10^{-8} und diejenige für Acetylcholin bei einer Konzentration von 5×10^{-9}. Es handelt sich hierbei — entsprechend der verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Präparate — um Mittelwerte aus mindestens 4—5 verschiedenen Versuchsserien. Von der Schwellendosis ausgehend, wurde die Konzentration der einwirkenden Substanz fortlaufend um ein konstantes Mass erhöht, bis diejenige Dosis gefunden wurde, welche beim Testorgan eine maximale Kontraktion bewirkte. Für alle chemisch verschiedenen Agonisten, die an der Samenblase des Meerschweinchens zur Anwendung kamen, lag diese Dosis bei einer Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$. Stärkere Reize brachten keine Steigerung der Kontraktionshöhen mehr hervor. Einen Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen aller vier zur Anwendung gebrachten Agonisten vermittelt Abbildung 1. Bei den mittleren Dosen ist im allgemeinen eine monologarithmisch gradlinige Zunahme der Wirksamkeit bei allen vier Stoffen vorhanden. Die Kurven sind somit ausser der Geradlinigkeit auch Parallelen gleicher Neigung, die bei Einbeziehung der Streuung sich zum Teil gegenseitig deckend gedacht werden müssen. Der mittlere Fehler (ε) (Burn) ist im Durchschnitt mit $\pm$ 5 % zu veranschlagen.

Abb. 1



Isolierte Meerschweinchen-Samenblase
Dosiswirkungskurven von Adrenalin, Otrivin, Acetylcholin und Histamin
Abszisse: Konzentrationen (logarithmisch)
Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch)
——————o Adrenalin — — — — —o Otrivin
——————● Acetylcholin — — — — —● Histamin

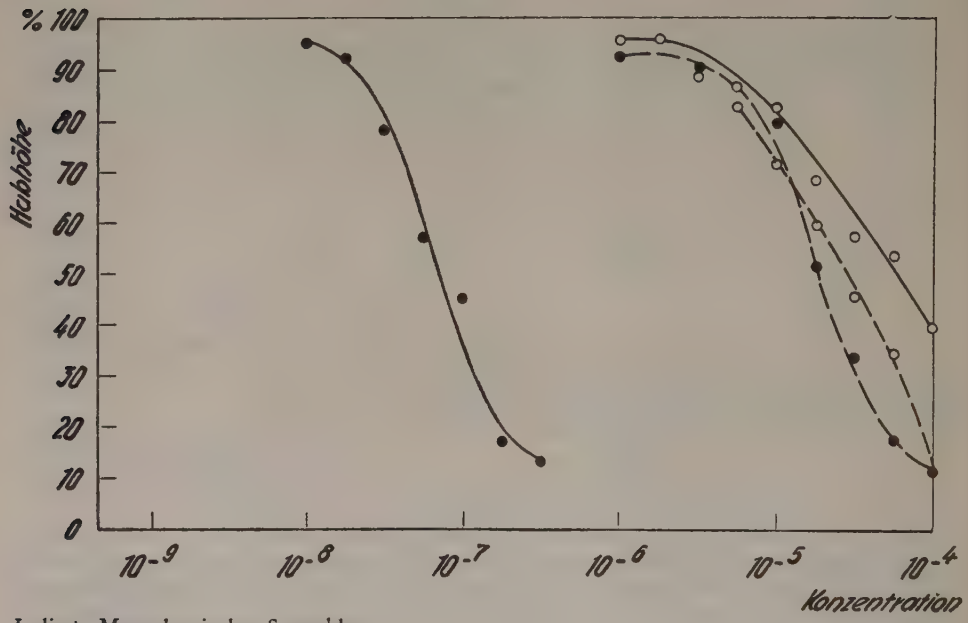
Rechnet man Otrivin zu den adrenalinähnlich wirkenden Substanzen, die am sympathischen Reaktionsort angreifen, so ergibt sich die Tatsache, dass für alle drei, chemisch miteinander nicht in Beziehung stehenden Wirksysteme, die Dosiswirkungsbeziehungen in einem mittleren Dosisbereich praktisch identisch sind. Analog der Annahme eines sympathischen Reaktionsortes ist ebenso ein parasympathisches und ein histaminergisches Angriffssubstrat zu postulieren. Wir hätten also drei verschiedene Angriffssubstrate anzunehmen, denen dann auch entsprechend eine besondere, nur jedem ganz allein zugehörige Wirkungsart, ein eigener Wirkungscharakter, eine Wirkungsspezifität zugesprochen werden dürfte. Beim Vergleich unserer Dosiswirkungskurven ist nun keine Unterschiedlichkeit festzustellen, wie man nach der Annahme ihres verschiedenen Wirkungscharakters erwarten sollte. Die Kurven dieser chemisch verschiedenen Agonisten zeigen auch am gleichen Untersuchungsobjekt nahezu erreichte Konformität der Dosiswirkungsbeziehungen. Es ist deshalb nicht möglich, aus ihrer Parallelität auf die Gleichartigkeit ihres Wirkungscharakters zu schliessen.

2. *Quantitativer Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen spezifischer und unspezifischer antagonistischer Reaktionen.*

Um den Wirkungsmechanismus dieser verschiedenen Systeme noch weiter abzuklären, werden Untersuchungen antagonistischer Reaktionen, besonders Vergleiche des Verhaltens spezifisch und unspezifisch wirksamer Substanzen herangezogen, wobei wir

das Kriterium der Spezifität einer antagonistisch wirkenden Substanz zunächst nur dadurch charakterisieren möchten, dass es an einem bestimmten Angriffsort in wesentlich geringerer Konzentration wirkt als an anderen und dabei von einer gewissen Grössenordnung sein muss. In dem Versuchspräparat 7337 z. B. ist ein Sympathikolytikum gefunden worden, welches in seiner adrenolytischen Wirkung dem bekannten spezifischen Antagonisten des Adrenalin, dem Ergotamin, entspricht. Seine Schwellendosis, die gegenüber dem maximalen Adrenalineffekt von $3{,}2 \times 10^{-6}$ bereits eine merkbare Hemmung erzielt, liegt bei einer Konzentration von 10^{-8}. (Abb. 2).

Abb. 2



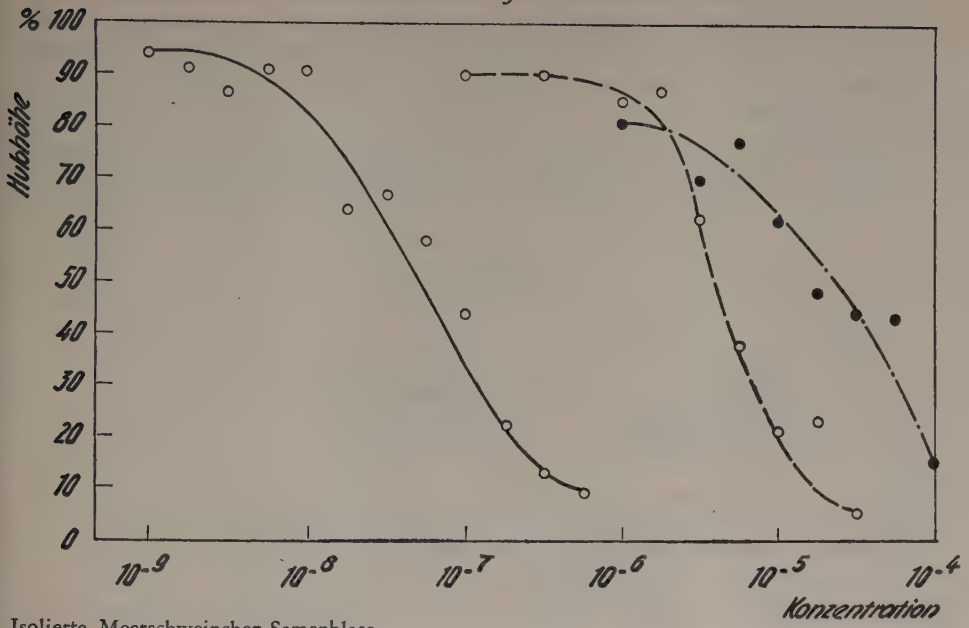
Isolierte Meerschweinchen-Samenblase
Dosiswirkungskurven verschiedener Adrenalin-Antagonisten bei gleichbleibender Adrenalinkonzentration ($3{,}6 \cdot 10^{-6}$)
Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch)
Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch)

——————● 7337/n /Adrenalin
— — — — o Antistin/Adrenalin
——————σ Priscol /Adrenalin
— — — — ● Atropin/Adrenalin

Im Vergleich dazu benötigt das Benzylimidazolin Priscol eine 100 Mal grössere Konzentration, um eben wirksam zu sein. Von dem Präparat 7337 genügte eine Konzentration von $5{,}6 \times 10^{-7}$, um eine totale Hemmung, bzw. Unterdrückung der Kontraktionswirkung einer Adrenalinkonzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$ zu erzielen.

Eine sehr hohe Spezifität drückt sich in dem Antistin/Histamin-Antagonismus aus, indem eine Antistin-Konzentration von $1{,}8 \times 10^{-9}$ bereits eine maximale Histamin-Kontraktion um 10 % hemmt. Um eine Hemmung von 50 % hervorzurufen bedarf es einer Konzentration von $5{,}6 \times 10^{-8}$. In einer solchen von $5{,}6 \times 10^{-7}$ wird die durch eine Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$ verursachte Histamin-Kontraktion vollständig gelöst, bzw. unterdrückt. (Abb. 3).

Abb. 3



Isolierte Meerschweinchen-Samenblase
Dosiswirkungskurven verschiedener Histaminantagonisten bei einer gleichbleibenden Histaminkonzentration von $3{,}2 \cdot 10^{-6}$
Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch)
Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch)
————o Antistin/Histamin
— — — — o Atropin/Histamin
—.—.—.—.o 7337/n/Histamin

Einen hohen Spezifitätsgrad erreicht Atropin, nachdem vorher Acetylcholin in einer Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$ als wirksames Agens appliziert wurde, bzw. vorher am Testorgan eine Kontraktion auslöste. Eine Atropin-Verdünnung vom Wert $3{,}2 \times 10^{-10}$ zeigt bereits einen messbaren Hemmungseffekt. Eine Konzentration von $5{,}6 \times 10^{-9}$ hemmt die maximale Acetylcholinkontraktion um 43 %, eine solche von $5{,}6 \times 10^{-8}$ unterdrückt bereits die volle Acetylcholinwirkung. (Abb. 4).

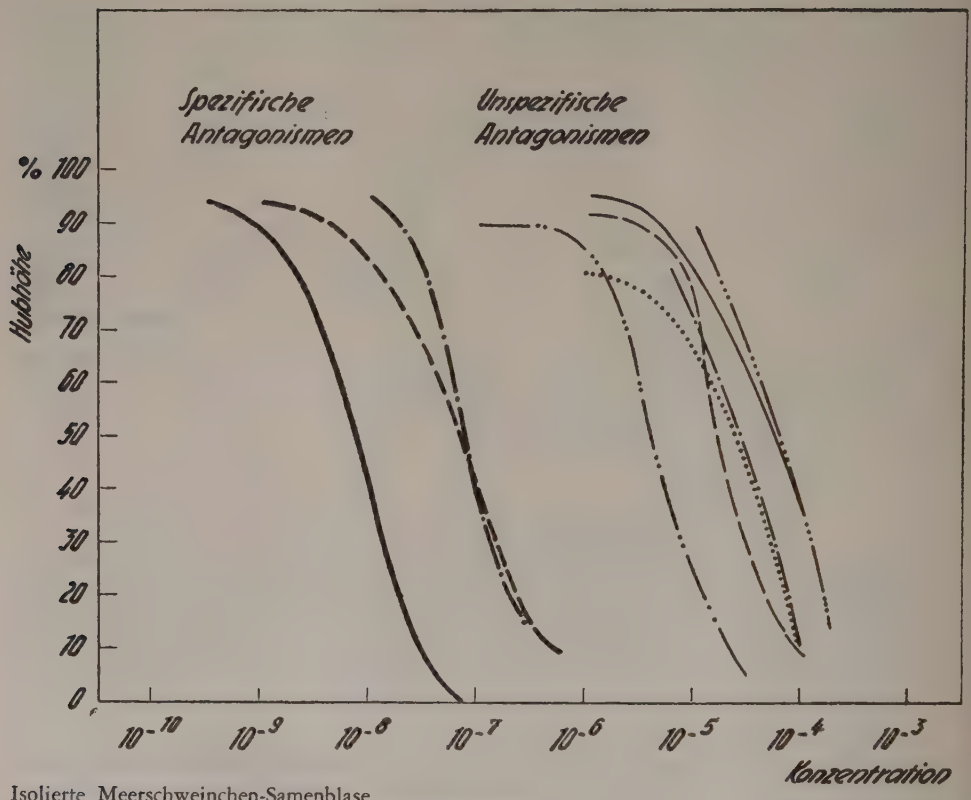
Antistin, Priscol und Atropin sind gegenüber Adrenalin ebenfalls antagonistisch wirksam nur mit dem Unterschied, dass im Vergleich mit dem Präparat 7337 höhere Konzentrationen nötig sind, um den maximalen Adrenalin-Effekt zu hemmen. Während die Schwellendosis für das Präparat 7337 in einer Konzentration von 10^{-8} liegt, benötigen Antistin und Atropin eine hundert Mal stärkere Konzentration, um den gleichen Hemmungseffekt hervorzurufen. Die festgestellte sympathikolytische Wirksamkeit des Priscols bestätigt die bisherigen Befunde (Meier und Müller). Seine Wirksamkeit beginnt bei einer Konzentration von 10^{-6}. Hebt bereits der spezifische Adrenalin-Antagonist 7337 in einer Konzentration von $5{,}6 \times 10^{-7}$ die maximale Adrenalin-Wirkung auf, so wird diese von Antistin, Atropin und Priscol erst in einer Konzentration von 10^{-4} um 90 % gehemmt. (Abb. 2).

Ähnliche Verhältnisse werden gegenüber einem anderen Agonisten, dem Histamin, gefunden. Wie Antistin, so vermögen Atropin und das Präparat 7337 die Histamin-

kontraktion ebenfalls antagonistisch zu beeinflussen. Während die Antistin-Schwellendosis in einer Verdünnung von 10^{-9} liegt, ist Atropin gegenüber Histamin erst in einer 100 Mal stärkeren Konzentration als Antistin und 7337 in einer ca. 1000 Mal stärkeren Konzentration wirksam. Eine Atropin-Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-5}$ hemmt die maximale Histamin-Wirkung um 95 %. Das Präparat 7337 hemmt diese Wirkung erst in einer Konzentration von 10^{-4} um 85 %. (Abb. 3).

Den grössten Unterschied in bezug auf spezifische und unspezifische Wirkungsweise zeigt der Acetylcholin-Antagonismus. Liegt die Atropin-Schwellendosis bei einer

Abb. 4



Isolierte Meerschweinchen-Samenblase
Dosiswirkungsbeziehung verschiedener Stoffkombinationen
Abszisse: Konzentrationen der Antagonisten (logarithmisch)
Ordinate: Hubhöhe in Prozent (numerisch)

Spezifische Antagonisten
- ———— Atropin/Acetylcholin
- — — — 7337/n/Adrenalin
- —.—.— Antistin/Histamin

Unspezifische Antagonisten
- ———— Priscol/Adrenalin
- — — — Atropin/Adrenalin
- —.—.— Antistin/Adrenalin
- —..—..— Atropin/Histamin
- 7337/n/Histamin
- —...—... Antistin/Acetylcholin

Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-10}$, so erzielt erst eine Antistin-Konzentration von 10^{-5} nahezu den gleichen Effekt. Antistin in der Konzentration von 10^{-4} hemmt die maximale Acetylcholin-Wirkung erst um 75 %. (Abb. 4).

Zum gegenseitigen Vergleich der Dosiswirkungsbeziehungen aller untersuchten antagonistischen Reaktionen werden die Mittelwerte der gefundenen Resultate in der Abbildung 4 zur Darstellung gebracht.

Man erkennt sofort den im wesentlichen einheitlichen Charakter aller dieser Dosiswirkungskurven hinsichtlich ihrer Form und Verlaufsrichtung. In mittleren Dosen stellen sie gerade Linien dar, zeigen Parallelität in der Neigung und erstrecken sich über zwei bis drei Zehner-Potenzen, weisen also formal weitgehende Ähnlichkeit ihrer Dosiswirkungsbeziehungen auf. Der Unterschied im Verhalten spezifischer und unspezifischer Antagonisten ist nur rein quantitativ und liegt allein in der verschiedenen Wirkungsintensität, die im extremsten Fall 10 000 Mal schwächer ist als diejenige des Atropin/Acetylcholin Antagonismus. Wird dieser nur quantitativen Verschiedenheit Rechnung getragen und werden die Kurven dieser unspezifischen Antagonismen im Ordinatensystem nach links, also nach der Seite der spezifischen Antagonismen zu, verschoben, so können sie annähernd miteinander zur Deckung gebracht werden. Dabei sind allerdings gewisse Unterschiede im Verlauf bei einzelnen dieser Kurven vorhanden. Aber auch diese scheinen zunächst keine Zusammenhänge mit dem Spezifitätsgrad der Wirkung zu haben und sind somit möglicherweise nur Phänomene sekundärer Bedeutung. Immerhin ist es notwendig, auch diesen Abweichungen nochmals genauere Aufmerksamkeit zu schenken, ehe sie als vollständig unwichtig bezeichnet werden können.

Diskussion

Eine Erklärung der Form von Dosiswirkungskurven wurde hauptsächlich von zwei Autoren versucht. Nach Clark wird die Form der Dosiswirkungskurve dadurch bestimmt, dass die Wirkung eines Pharmakons direkt proportional sei derjenigen Menge, die sich mit den aktiven Gruppen — den Rezeptoren — des Gewebes verbindet, so dass die Kurve einen Ausdruck der Beziehung zwischen Konzentration und Aufnahme darstellen würde. Diese Reaktionsform würde zudem durch individuelle Variationen in geringem Masse beeinflusst. Clark lässt dabei die Möglichkeit offen, dass verschiedene Formen von Konzentrations-Wirkungskurven einen Hinweis auf die Natur des Reaktionsvorganges geben könnten und konnte auch, wie bereits oben erwähnt, zeigen, dass der Formcharakter einer solchen Kurve abhängig sein kann von der chemischen Beschaffenheit des einwirkenden Agens. Für Gaddum erklärt sich die Form von Konzentrations-Wirkungskurven als Ausdruck der Wirkung an einer Zellpopulation, indem sich die Einzelzellen in ihrer Reaktion auf einen Reiz individuell verschieden verhalten würden, d. h. bei Gaddum ist die Form der Kurve Ausdruck einer Variation, die statistisch erfasst wird.

Da es uns nicht gelang, aus dem Charakter der Dosiswirkungskurven der verschiedenen, untersuchten Agonisten Hinweise auf einen prinzipiell unterschiedlichen Wirkungscharakter zu erhalten, so hofften wir durch Vergleiche von quantitativ ausgewerteten antagonistischen Reaktionen Hinweise auf den Wirkungsmechanismus der untersuchten Substanzen an ihrem Wirkungsort zu erhalten. Auf Grund unserer Unter-

suchungen lässt sich jedoch nur soviel sagen, dass auch in diesen untersuchten Dosiswirkungsbeziehungen der verschiedene Spezifitätsgrad ein- und derselben Antagonisten, je nachdem auf welches agonistische System er einwirkt, nur rein quantitativ zum Ausdruck kommt. Darüber hinaus kann in diesen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung der verschiedene Wirkungscharakter, welcher den einzelnen Reaktionen zu Grunde liegen muss, nicht erfasst werden.

Es bleibt somit die Frage unbeantwortet, wodurch der unterschiedliche Spezifitätsgrad bedingt ist. Am einfachsten ist naturgemäss die Annahme, dass dieser auf ein differentes Verteilungsgleichgewicht der hochwirksamen und der wenig wirksamen Stoffe zurückzuführen ist. Eine solche Annahme würde aber nur die Gleichartigkeit der Dosiswirkungsbeziehungen am gleichen Reaktionssystem erklären, nicht aber, dass auch an verschiedenartigen die gleichartigen Verhältnisse vorliegen. Für eine weitere Entscheidung dieser Frage ist die Feststellung wichtig, dass tatsächlich voneinander unabhängige Substrate von der Wirkung betroffen werden. Dies lässt sich auf folgende Weise auch für das hier gebrauchte Untersuchungsobjekt zeigen.

Es wurde das Testorgan mit Acetylcholin in der üblichen optimalen Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$ zur maximalen Kontraktion gebracht und nach der Einwirkungszeit von zwei Minuten mit einer Menge Atropin, die weit über dasjenige Mass hinausging, welches sonst die Kontraktion durch den Acetylcholinreiz total gehemmt hat, versehen. Bei der bekannten, über lange Zeit hin wirkenden Haftfähigkeit von Atropin am Zellsubstrat, war es trotz reichlichem Auswaschen auch nach Stunden noch nicht möglich, das Organ durch Acetylcholindosen noch einmal zur Reaktion zu bewegen. Es blieb für jeden Acetylcholinreiz stumm und unempfindlich. Jedoch erfolgte bei Zugabe von Adrenalin in der üblichen Konzentration von $3{,}2 \times 10^{-6}$ eine maximale Kontraktion. Es kann also neben einem blockierten Rezeptorensystem ein anderes, bei seiner Erregung durch ihm chemisch zugeordnete Substanzen, seine volle Wirksamkeit entfalten. Es wäre wünschenswert, liesse sich auf ähnliche Weise ein gesonderter Reaktionsort auch für andere Agonisten nachweisen. Dies gelingt jedoch nicht mit derselben Deutlichkeit und Prägnanz, weil der Adrenalin- und auch der Histamin-Angriffspunkt in unseren Versuchen nicht restlos und anhaltend zu blockieren sind. Wenn auch mit dem Präparat 7337 keine vollständige und dauernde Blockierung des Adrenalineffektes in ähnlicher Weise gelingt, wie sie für den Atropin/Acetylcholin-Antagonismus beschrieben wurde, so lässt sich immerhin zeigen, dass nach vorheriger Applikation des Präparates 7337, welches natürlich nach der Einwirkungsdauer von 2 Minuten wieder ausgewaschen wurde, das Testobjekt auf Adrenalin nur mit einer geringen und schwachen Kontraktion reagiert, während es einen Acetylcholin- bzw. Histaminreiz mit der vollen maximalen Wirkung beantwortet. Diese Feststellungen erhärten die Annahme Clarks, wonach ganz bestimmte aktive Rezeptorengruppen eine streng spezifische Funktion ausüben.

Es bleibt für die Erklärung somit tatsächlich nur die Annahme übrig, dass entweder verschiedenartig gestaltete Rezeptorengruppen sich in einer quantitativen Gleichgewichtsreaktion gleich verhalten oder dass das Reaktionsverhalten in quantitativer Weise nur über ein für die spezifische Reaktion direkt nichts aussagendes allgemeines physikalisch-chemisches Verhalten der Zelle Anhaltspunkte gibt. Schlussfolgerungen über allgemeine Gesetzmässigkeiten der spezifischen Reaktionsorte der Zelle können somit auf Grund von Dosiswirkungskurven nur dann eine sichere Auskunft geben, wenn die oben genannten Möglichkeiten durch eingehendere Untersuchungen abgeklärt sind. Dies scheint für die Beurteilung derartiger Befunde eine in jeder Hinsicht wichtige Feststellung zu sein.

Zusammenfassung

Es wurden Dosiswirkungsbeziehungen von an verschiedenem Reaktionssystem angreifenden, chemisch nicht miteinander verwandten Stoffen untersucht, die alle an der Samenblase des Meerschweinchens eine Kontraktion hervorrufen. Es wurden dafür die Sympathikomimetika Adrenalin und Otrivin, Histamin und als Parasympathikomimetikum Acetylcholin angewandt. Es sollte mit dieser Untersuchung die Frage abgeklärt werden, ob der quantitative Verlauf dieses Reaktionsverhaltens die Spezifität der ihnen zugrunde liegenden verschiedenen Wirkungsmechanismen zum Ausdruck bringt. Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob antagonistische Reaktionen, — insbesondere solche von spezifischer und unspezifischer Wirksamkeit — quantitative Unterschiede des Reaktionsverhaltens erkennen lassen. Als antagonistisch wirkende Substanzen wurden die Präparate 7337 und Priscol als Sympathikolytika, Antistin als Antihistaminikum, und Atropin als Parasympathikolytikum verwendet. In allen Versuchsserien ergab sich eine weitgehende Ähnlichkeit in der Dosiswirkungsbeziehung, d. h. alle Kurven waren hinsichtlich ihrer Form und Verlaufsrichtung nach gleich. Sie stellten in den mittleren Dosen gerade Linien dar und Parallelen von gleicher Neigung und erstreckten sich über zwei bis drei Zehnerpotenzen. Der Unterschied zwischen einer spezifischen und unspezifischen antagonistischen Reaktion war nur quantitativ.

Aus den Untersuchungsresultaten wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass in den untersuchten Wirkungsbeziehungen die Spezifität eines Wirkungsmechanismus nicht in Erscheinung tritt, sodass nur auf Grund von Dosiswirkungskurven allein die Wirkungsweise von Pharmaka an ihrem spezifischen Reaktionsort nicht abgeklärt werden kann.

Literaturverzeichnis

Brugger J.: Helv. Physiol. Acta *3*, 117, 1945

Burn J. H.: Biolog. Auswertungsmethoden, Berlin, 1937

Clark A. J.: The mode of action of drugs on cells, Arnold & Co., London, 1943

Clark A. J.: General Pharmacology, Hdb. exper. Pharmak., Springer, Berlin, 1937

Gaddum J. H.: Trans. of Faraday Soc. *39*, 323, 1943

Meier R. und Müller R.: Schweiz. med. Wschr. *69*, 1271, 1939

Meier R. und Bucher K.: Schweiz. med. Wschr. *76*, 294, 1946

Meier R.: New York Acad. Sci., im Druck

Meier R., Yonkman F. F., Craver B. und Gross F.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *71*, 1949 p. 70

Meier R. and Yonkman F. F.: Fed. Proc. *8*, 1949, No. 1, Part I, p. 319

Müller R.: Schweiz. med. Wschr. *75*, 29, 1945

Pellmont B. und Meier R.: Helv. Physiol. Acta *5*, 178, 1947

Rothlin E.: Klin. Wschr. *4*, 1437, 1925

Vest M.: Über den zeitlichen Verlauf spezifischer und unspezifischer antagonistischer Reaktionen, Dissertation, Basel, 1948